

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08805

研究課題名(和文)慢性腎臓病発症の早期予測指標に関するコホート研究

研究課題名(英文)Markers of chronic kidney disease in the general population

研究代表者

崔 仁哲 (Cui, Renzhe)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40375514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、地域一般住民を対象として、非侵襲的早期動脈硬化指標である血流依存性血管拡張反応(FMD)検査、動脈硬化度(AI: Augmentation index)を測定した。心電図のミネソタコードを用いて、心房細動を評価し、血清クレアチニン値を用いて、慢性腎臓病(eGFR < 60)を評価し、早期動脈硬化指標と心房細動、慢性腎臓病との関連を分析した。その結果、AI値が心房細動と正の関連があることが明らかになった。また、早期動脈硬化による血管内皮機能障害(FMDの低値)と慢性腎臓病と関連する傾向を示した。

研究成果の概要(英文)：We examined the associations of augmentation index (AI) with atrial fibrillation, and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) with chronic renal disease in the general population. AI values were positively associated with the prevalence of atrial fibrillation, independent of cardiovascular risk factors. Also, low FMD values tended to inversely associated with the prevalence of chronic renal disease.

研究分野：慢性疾患の疫学研究

キーワード：FMD検査 血管内皮機能障害 早期腎臓障害 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患は日本人の主な死亡原因の1つであるとともに、透析患者が年々増加して全国で30万人に達している中、循環器疾患の予防対策に加え、慢性腎臓病の予防対策が日本の公衆衛生の急務な課題となっている。慢性腎臓病と循環器疾患の発症には高血圧、肥満、メタボリックシンドロームなどの共通の動脈硬化促進因子が関与することが指摘されている。このことは早期の動脈硬化の進行が慢性腎臓病の発症のリスクを高める可能性を示している。

血流依存性血管拡張反応 (flow mediated dilatation: FMD) 検査による %FMD (拡張率) は、動脈硬化の器質的変化が起きる前段階の血管内皮機能を評価する非侵襲的な指標であり、循環器疾患の発症との有意な関連性が報告されている。したがって、%FMD は慢性腎臓病の発症の予測指標となる可能性が大きい。先行の臨床研究と一般住民を対象とした横断研究において、%FMD と eGFR との負の関連が報告されているが、%FMD とその後の血清クレアチニン濃度・eGFR の変化、慢性腎臓病発症との関連を検討したコホート研究の報告は見当たらない。

慢性腎臓病の発症リスクを高める要因として、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等の因子に加えて、早期の動脈硬化及び腎機能障害の指標の検討を行うことは慢性腎臓病の予防対策を進める上で意義は大きい。

2. 研究の目的

本研究は、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等の影響を考慮した上で、早期の動脈硬化指標と慢性腎臓病との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

対象集団は、秋田県 I 町地域住民、茨城県 C 市 K 地区地域住民、大阪府 Y 市 M

地区地域住民の循環器健診受診者であり、その中で 30~79 歳男女対象として約 900 人について血流依存性血管拡張反応 (FMD) 検査を実施し、約 3,000 人について中心血圧計 (HEM-9000AI、オムロンコーリン社製) を用いて中心血圧・AI (Augmentation index) を測定した。同時に、血清クレアチニン、BMI 並びに生活習慣や従来循環器疾患の危険因子を測定した。

心電図のミネソタコードを用いて、心房細動 (ミネソタコード: 8-3)、期外収縮の頻発 (8-1)、全体不整脈 (8-1、8-3、8-9-1) と判断した。動脈硬化度の評価指標である AI 値、大動脈の脈圧 (中心動脈圧値と上腕拡張期血圧値の差)、上腕の脈圧 (上腕収縮期血圧値と上腕拡張期血圧値の差) を用いて動脈硬化度を評価し、AI 値、大動脈の脈圧値、上腕の脈圧値を 3 分位にし、心房細動の多変量調整したオッズ比を算出した。

また、血清クレアチニン値を用いて、推算糸球濾過量 (eGFR) を計算し、慢性腎臓病 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) を評価した。FMD 値を 3 分位にし、最低 3 分位群 (FMD 値は 5.6 未満)、中間 3 分位群 (FMD 値は 5.6~7.8)、最高 3 分位群 (FMD 値は 7.9 以上) とした。最高 3 分位群を基準にし、中間 3 分位群と最低 3 分位群の慢性腎臓病の多変量調整したオッズ比を算出した。

4. 研究成果

結果: 地域一般住民男女において、AI 高値群において心房細動と全体不整脈が多かった。AI 低値群に比べ、AI 高値群における心房細動と全体不整脈の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) は、心房細動で 3.4 (1.4-8.6, p for trend = 0.008)、全体不整脈で 1.8 (1.2-2.7, p for trend = 0.004) であった。一方、

大動脈の脈圧、上腕動脈の脈圧と心房細動と全体不整脈の間には関連が認められなかった。また、FMD 値の最高 3 分位群と比較して、FMD 値の中間 3 分位群と最低 3 分位群の慢性腎臓病の多変量調整したオッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれに 1.4 (0.6 - 3.6) と 2.1 (0.9 - 5.1) であり、トレンド p とは 0.08 であった。

【結論】本研究により、地域住民男女において、AI 値が心房細動及び全体不整脈と正の関連があることが明らかになった。また、早期動脈硬化による血管内皮機能障害と慢性腎臓病と関連する可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

- 1) Tanaka A, Cui R, Kitamura A, Liu K, Imano H, Yamagishi K, Kiyama M, Okada T, Iso H. Heavy Alcohol Consumption is Associated with Impaired Endothelial Function. J Atheroscler Thromb 2016;23:1047-54. 査読あり
- 2) Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, Sawada N, Tsugane S. Trends in the proportions of stroke subtypes and coronary heart disease in the Japanese men and women from 1995 to 2009. Atherosclerosis 2016;248:219-23. 査読あり
- 3) Liu K, Cui R, Eshak ES, Cui M, Dong JY, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Iso H. Associations of central aortic pressure and brachial blood pressure with flow mediated dilatation in apparently healthy Japanese men: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis 2017;259:46-50. 査読あり
- 4) Cui R, Yamagishi K, Muraki I, Hayama-Terada M, Umesawa M, Imano H,

Li Y, Eshak ES, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Tanigawa T, Iso H. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Atherosclerosis 2017;263:244-248. 査読あり

- 5) Cui M, Cui R, Liu K, Dong JY, Imano H, Hayama-Terada M, Muraki I, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Umesawa M, Yamagishi K, Ohira T, Iso H. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb 2018 Feb 8. doi: 10.5551/jat.42150. 査読あり

〔学会発表〕(4 件)

- 1) 崔仁哲, Gero Krisztina, 劉克洋, 山岸良匡, 梅澤光政, 今野弘規, 大平哲也, 木山昌彦, 岡村武夫, 北村明彦, 山海知子, 磯博康. 中心動脈圧、AI と眼底異常との関連. 第 15 回臨床血圧脈波研究会. 2015 年 6 月 新大阪.
- 2) Cui R, Yamagishi K, Imano H, et al. Urinary sodium and potassium excretion in relation to risk of stroke in Japanese men and women. American Heart Association 51th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. 2016,3 (Phoenix, Arizona UAS).
- 3) 崔仁哲 他. 地域一般住民における動脈硬化度のマーカーと心房細動との関連. 第 76 回日本公衆衛生学会総会. 2017 年 10 月(鹿児島).
- 4) 崔美善, 崔仁哲 他. 喫煙と血管内皮機能障害との関連. 第 28 回日本疫学会学術総会. 2018 年 2 月(福島).

〔図書〕(計 1 件)

- 1) Cui R, Iso H. Alcohol and sleep-disordered breathing. In: Watson RR, editor, Modulation of sleep by obesity, age, and diet. Academic Press is an imprint of Elsevier. 2015;385.

〔産業財産権〕

出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

崔 仁哲 (Cui Renzhe)
大阪大学医学系研究科・助教
研究者番号：40375514

(2) 研究分担者

木山 昌彦 (Kiyama Masahiko)
公益財団法人大阪府保健医療財団大阪
がん循環器病予防センター・部長
研究者番号：10450923

(3) 研究分担者

磯 博康 (Iso Hiroyasu)
大阪大学医学系研究科・教授
研究者番号：50223053

(4) 研究分担者

大平 哲也 (Ohira Tetsuya)
福島県立医科大学医学部・教授
研究者番号：50448031

(5) 研究分担者

北村 明彦 (Kitamura Akihiko)
大阪大学医学系研究科・招へい准教授
研究者番号：80450922